

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

51

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl. 2:

C 07 C 127-19

C 07 C 147-06

A 61 K 31-17

33

7

SCAN  
pdf  
endhe

DT 23 34 355 A1

11

# Offenlegungsschrift 23 34 355

21

Aktenzeichen:

P 23 34 3557-42

22

Anmeldetag:

6. 7. 73

43

Offenlegungstag:

16. 1. 75

30

Unionspriorität:

42 43 31

54

Bezeichnung:

Diphenylharnstoffderivate und ihre Herstellung

71

Anmelder:

Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning,  
6000 Frankfurt

72

Erfinder:

Raether, Wolfgang, Dr., 6072 Dreieichenhain; Schönowsky, Hubert, Dr.,  
6074 Urberach; Hörlein, Gerhard, Dr., 6000 Frankfurt;  
Winkelmann, Erhard, Dr., 6233 Kelkheim

DT 23 34 355 A1

F A R B W E R K E H O E C H S T A G  
vormals Meister Lucius & Brüning

Az.:

HOE 73/F 192

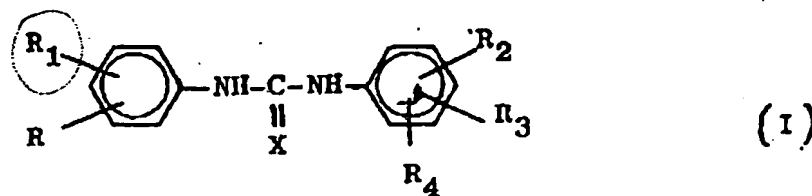
Datum: 5. Juli 1973

Dr. KM/Hei

Diphenylharnstoffderivate und ihre Herstellung

Als Mittel gegen Coccidiose ist 4,4'-Dinitrodiphenylharnstoff (Nicarbazin) bekannt. Seine Wirkung ist jedoch nicht immer befriedigend.

Gegenstand der Erfindung sind substituierte Diphenylharnstoffderivate der Formel



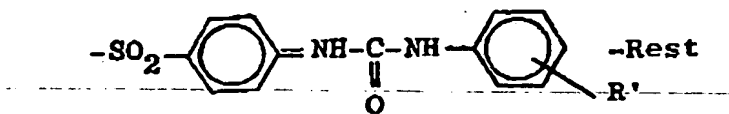
worin R Wasserstoff, Chlor, Brom, die Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe,  
R<sub>1</sub> einen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthioest mit 1 bis 3

409883/1438

C-Atomen oder einen Alkenoxyrest mit 2 bis 3 C-Atomen, welche Reste ihrerseits mit 2 bis 6 Fluoratomen substituiert sein und zusätzlich weitere Halogenatome, vorzugsweise Chlor und/oder Fluor enthalten können,

Cyclohexyl, einen Phenoxyrest, der ein- oder zweimal mit Chlor und/oder Trifluormethyl substituiert ist, einen Alkylsulfonylrest mit 1 bis 2 C-Atomen, der mit Halogen, insbesondere Chlor und/oder Fluor, substituiert sein kann, den Fluorsulfonylrest, einen Phenylsulfonylrest, der mit der Gruppe  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{HN}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$

oder  $-\text{N}-\text{CH}-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$  substituiert ist oder den



worin

- $R_1$  für einen Alkoxy- oder Alkylthioest mit 1 bis 2 C-Atomen oder den Vinyloxyrest steht, welche Reste mindestens einmal mit Halogen, insbesondere Chlor und/oder Fluor, substituiert sind,
- $R_2$  Wasserstoff, Halogen oder einen Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-Rest mit 1 bis 2 C-Atomen oder den Vinyloxyrest, welche Reste mit Halogen, vorzugsweise Fluor und/oder Chlor, substituiert sind,
- $R_3$  Wasserstoff, Chlor, die Trifluormethyl- Methoxy- oder Nitrogruppe,
- $R_4$  Wasserstoff, Chlor oder die Trifluormethylgruppe bedeuten

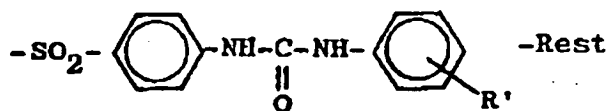
wobei mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $R_3$  nicht Wasserstoff ist und worin

X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.

409883/1438

Vorzugsweise kommen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Betracht, worin

- R Wasserstoff, die Trifluormethyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe,  
 R<sub>1</sub> einen Alkoxy- oder Alkylthioest mit 1 - 2 C-Atomen oder den Vinyloxyrest, welche Reste ihrerseits mit 2 Fluoratomen substituiert sein und zusätzlich weitere Halogenatome, vorzugsweise Chlor, enthalten können, oder den



worin

- R' einen Alkoxy oder Alkylthioest mit 1 oder 2 C-Atomen oder den Vinyloxyrest darstellt, welche Reste mit Halogen, insbesondere Chlor und/oder Fluor, substituiert sind,  
 R<sub>2</sub> Wasserstoff, einen Alkoxy-, Alkylthioest mit 1 bis 2 C-Atomen oder den Vinyloxyrest oder mit einem oder zwei Halogenatomen vorzugsweise Fluor und/oder Chlor, substituiert sind,  
 R<sub>3</sub> Wasserstoff oder die Trifluormethyl- oder die Nitrogruppe und  
 R<sub>4</sub> Wasserstoff oder die Trifluormethylgruppe bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> nicht Wasserstoff ist, und worin

X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.

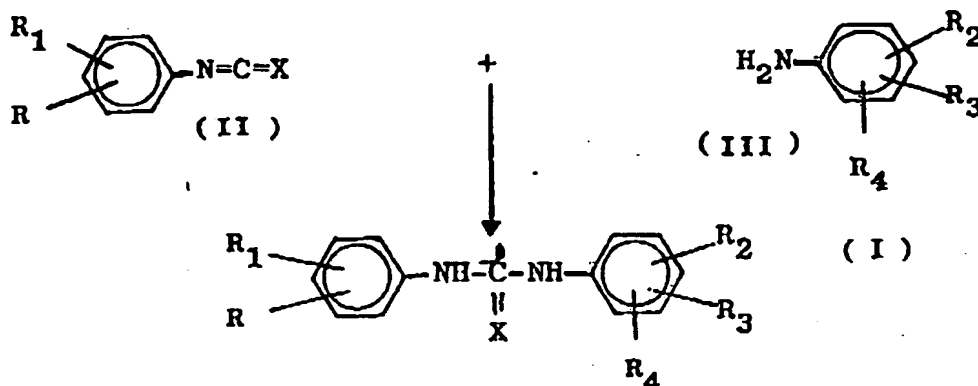
Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Diphenylharnstoffderivate der Formel I, das dadurch gekenn-

409883/1438

„

zeichnet ist, daß man vorzugsweise molare Mengen eines substituierten Phenylisocyanates bzw. Isothiocyanates (II) mit einem m substituierten Anilin (III) umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt nach folgendem Schema:



Darin haben die Substituenten  $R$  bis  $R_4$  und  $X$  die vorstehend zur Formel I angegebene Bedeutung.

Die Umsetzung der Phenyliso- oder Isothiocyanate mit einem substituierten Anilin wird vorteilhaft bei einer Temperatur zwischen  $40^\circ$  und  $130^\circ$  in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer tert. Base, wie z.B. Pyridin oder Triäthylamin, durchgeführt. Als Verdünnungsmittel können z.B. Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Dioxan etc. verwendet werden.

Die als Ausgangsmaterial benötigten Isocyanate wie z.B.

4-Trifluormethoxyphenylisocyanat, 4-Trifluormethylthiophenylisocyanat, 3-Trifluormethylthiophenylisocyanat, 4-(1,2-Dichlorvinyl)oxyphenylisocyanat, 3-(1',1'-Difluor-2',2'-dichloräthoxy)-phenylisocyanat, 3-Trifluormethyl-4-(1',1',2'-trifluor-2'-chloräthoxy)-phenylisocyanat, 3-Trifluormethyl-4-(1',1'-2'-2'-tetrafluoräthoxy)-phenylisocyanat bzw. Isothiocyanate, wie z.B. 4-Methylthiophenylisothiocyanat, 4-(1',1',2'-Trifluor-2'-chloräthoxy)-phenylisothiocyanat, 4-Chlorphenoxyphenylisothiocyanat können durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Phosgen bzw. Thiophosgen erhalten werden. (Vergl. Ullmann 9 (1957), 1; Houben-Weyl 9 (1955), 875; Annalen 562, 75;

409883/1438

Die neuen Verbindungen entstehen in guten Ausbeuten; sie sind kristallin und können für die meisten Zwecke ohne weitere Reinigung verwendet werden. Wenn gewünscht kann eine Reinigung durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel z.B. aus einem Alkohol wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Butanol oder auch aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, oder ähnlichen organischen Lösungsmitteln gegebenenfalls auch aus Mischungen solcher Lösungsmittel vorgenommen werden.

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Arzneimittel. Sie haben eine ausgeprägte Wirkung gegen Protozoen, insbesondere gegen Coccidiose; sie sind dem bekannten Nicarbazin wesentlich überlegen. Sie eignen sich z.B. zur Therapie und Prophylaxe der Coccidiose bei Haustieren wie Schweinen, Kälbern, Schafen und Kaninchen, insbesondere von Geflügel wie Hühnern und Puten. Sie können grundsätzlich den vor Coccidiose zu schützenden Tieren als solche verabreicht werden. Zweckmäßig ist jedoch die Verwendung der neuen Wirkstoffe in Mischung mit einem geeigneten inerten Trägermaterial. Als Träger bieten sich die üblichen Futtermittelmischungen an, insbesondere solche für Geflügel. Das Diphenylharnstoffderivat der Formel I wird zweckmäßig dem Futter in einer Konzentration von 20 - 750 ppm, vorzugsweise 80 - 200 ppm, zugemischt.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel gegen Protozoenerkrankungen, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der Formel I als Wirkstoff neben üblichen, medizinisch unbedenklichen Zusatzstoffen. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung von Protozoen.

409883/1438

HERSTELLUNGSBEISPIELEAllgemeine Vorschrift

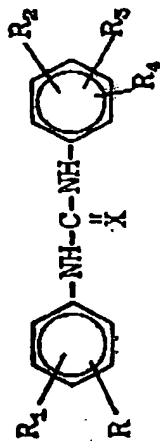
0,1 Mol eines substituierten Phenylisocyanates bzw. Isothiocyanates der Formel II werden in 100 ml eines inerten Lösungsmittels, z.B. Benzol, gelöst und 1 ml einer tertiären organischen Base, z.B. Triäthylamin, zugesetzt. Danach werden 0,1 Mol eines Anilinderivates der Formel III, gelöst in 50 ml des oben verwendeten inerten Lösungsmittels, eingetropft. Nach einer Stunde Erhitzen auf Rückflußtemperatur wird das kristallin anfallende Reaktionsprodukt abgesaugt und getrocknet.

Analog wurden die Verbindungen 1 - 88 hergestellt.

Die Verbindungen werden in Ausbeuten zwischen 75 und 90 Prozent der Theorie erhalten.

409883/1438





Verbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
1	0	3-CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.178-180
2	0	H	3-OCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	Fp.158-160
3	0	H	4-OCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.195-196°
4	0	2-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.213-215°
5	0	H	4-SCH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.167-169°
6	S	H	4-SCH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.172-173°
7	0	3-Cl	4-SCH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.177-178°
8	0	H	3-SCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.163-165°
9	0	H	4-SCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.198-201°
10	0	2-Cl	4-SCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.167-169°
11	0	H	4-SCF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp.200-202°
12	0	H	4-SCF <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>	Fp.202-204°
13	0	H	4-SCF <sub>3</sub>	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp.264-265°

409883/1438

2334355

Verbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
14	O	H	4-SCF <sub>3</sub>	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	H	Fp. 225-227°
15	O	H	3-SCF <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 193-196
16	O	H	4-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 136-138°
17	O	3-Cl	4-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 156-158°
18	O	3-CF <sub>3</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 179-181°
19	O	3-CF <sub>3</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 165-166°
20	O	3-CF <sub>3</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 137-139
21	O	4-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Cl	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 170-172
22	O	H	4-OCCL=CClH	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H	Fp. 137-140°
23	O	H	4-OCCL=CClH	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 179-180°
24	O	H	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 189-191°
25	O	H	2-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 159-160
26	O	H	3-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 158-159°
27	O	4-Br	3-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 202-204°
28	O	H	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 168-170°
29	O	H	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H	Fp. 160-161°
30	O	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 163-166°

409883/1438

2334355


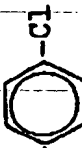


p

2334355

Verbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
31	0	3-CH <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 118-120°
32	0	3-CH <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Fp. 181-183
33	0	3-NO <sub>2</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 176-179°
34	0	H	2-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 133-134°
35	0	3-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 184-186°
36	0	H	3-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 150-151°
37	0	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 176-177°
38	S	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 123-125°
39	0	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp. 168°C
40	0	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	H	H	Fp. 200-201°
41	0	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 199-201°
42	0	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H	Fp. 123-125°
43	0	3-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp. 180-183°
44	0	3-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 172-173°
45	0	H	3-OCF <sub>2</sub> -CFH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 133-135°
46	0	H	3-OCF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 157-160°
47	0	3-CH <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> H	3-CF <sub>2</sub> Cl	H	H	Fp. 108-109°

-10-

2334355

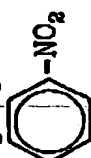
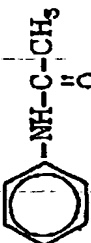
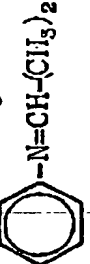
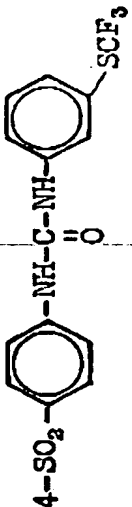
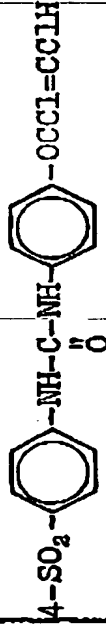
Verbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
48	O	3-CH <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H	Fp.157-158°
49	O	3-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> H	4-Br	H	H	Fp.194-195°
50	O	H	3-OCF <sub>2</sub> -CFH-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	-
51	O	H	4-OCF <sub>2</sub> -CFH-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.136-137°
52	O	3-Cl	4-OCF <sub>2</sub> -CFH-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.123-125°
53	O	3-CH <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CFH-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.130-133°
54	O	3-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CFH-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.153-155
55	O	3-CF <sub>3</sub>	4-OCF <sub>2</sub> -CFH-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp.170-171°
56	O	H	4-S-C-OCH <sub>3</sub>    O	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.175-177°
57	S	H	4-O-  -Cl	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp.145-148
58	O	H	4-O-  -Cl	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.170-172°
59	O	3-Cl	4-O-  -Cl	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.234-236°
60	O	H	4-O-  -Cl	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp.159-161°

409883/1438

Verbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
61	0	H		3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.151-153°
62	0	H		3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.246-248
63	0	H		4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp.211-213°
64	0	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	2-Cl	4-Cl	6-Cl	Fp.275 (subl)
65	0	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	2-Cl	4-Cl	5-Cl	Fp.280° (subl)
66	0	H	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp.187-190°
67	0	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp.195-197°
68	0	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	6-CF <sub>3</sub>	Fp.137-140°
69	0	H	3-CF <sub>2</sub> Cl	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.149-151°
70	0	H	3-CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.205-207°
71	0	H		3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.198-200°
72	0	H	3-SO <sub>2</sub> F	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp.197-199°
73	0	H	4-SO <sub>2</sub> F	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp.230-231°

409883/1438

409883/1438

V rbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Fp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
74	O	H	4-SO <sub>2</sub> F	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp. 220-221°
75	O	H	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 272-274°
76	O	5-CF <sub>3</sub>	2-SO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 148-150°
77	O	5-CF <sub>3</sub>	2-SO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	Fp. 187-188°
78	O	H	4-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	Fp. 185-187°
79	O	H	4-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	Fp. 172-174°
80	O	H	4-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 260-262°
81	O	H	4-SO <sub>2</sub> - 	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 210°C
82	O	H	4-SO <sub>2</sub> - 	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 165 C
83	O	H	4-SO <sub>2</sub> - 	4-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 170 C
84	O	H	4-SO <sub>2</sub> - 	3-SCF <sub>3</sub>	H	H	Fp. 120-123
85	O	H	4-SO <sub>2</sub> - 	4-OCCl=CCLH	H	H	Fp. 160-162°

2334355

8371/388607

V rbindung Nr.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	Kp/Fp/n <sub>D</sub> <sup>2</sup>
86	O	H		3-OCF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> H	H	Fp.158-160°
87	O	H		4-OCF <sub>2</sub> -CFClH	H	Fp.113-115°
88	O	H		4-SCF <sub>3</sub>	H	Fp.213-215°

2334355

# ANWENDUNGSBEISPIELE

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber Geflügel-Coccidiose (*Eimeria tenella*) wird nach Fütterungsversuchen an 4 Tage alten männlichen Küken nach folgendem Beurteilungsschema festgestellt:

1. Gewichtsentwicklung: Nach Versuchsende wird das Durchschnittsgewicht pro Versuchsgruppe festgestellt (absolute und prozentuale durchschnittliche Gewichtszunahme bzw. -abnahme)
2. Der Kotbefund wird durch tägliche Adspektion während des gesamten Versuchs nach folgendem Schema beurteilt:

Kotbefund: \_\_\_\_\_ Bewertungszahl: \_\_\_\_\_

Normal geformt, fest, vereinzelt breiig (braun) 1

überwiegend normal geformt, z.T. dünnflüssig - wäßrig - schleimig (grün - weiß) 2

überwiegend dünnflüssig - wäßrig (grün - weiß), geringe Blutbeimengungen, schleimig 3

dünnflüssig - schleimig, deutliche Blutbeimengungen (dunkelrot überwiegt) 4

dünnflüssig - schleimig, starke Blutbeimengungen, Blutabgang 5

Sektion: Am Ende des Versuch werden die Tiere mit Chloroform getötet und die Blinddärme sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch auf pathologisch anatomische Veränderungen untersucht.

409883/1438



Die Beurteilung der pathologischen Veränderungen an der Darmschleimhaut wird wie folgt vorgenommen:

<u>Darmschleimhaut:</u>	<u>Bewertungszahl:</u>
ohne besonderen Befund	1
geschwollen, sulzig, glasig, katarrhalische, fibrinöse Entzündungen	2
vereinzelt Petechien, örtliche hämorrhagische Entzündungen	3
diffus rosarot - Uebergang zur diffusen hämorrhagischen Entzündung, z.T. blutiger Darminhalt	4
deutlich rot; blutiger Darminhalt, hämorrhagische Entzündung des gesamten Darmabschnittes	5

Oocystenausscheidung: Sie gibt Aufschluß über die Anzahl der im Kot ausgeschiedenen nicht sporolitierten Oocysten.

Objektiv: 10-fach  
Okular: Periplan GF 10 x; Tubusvergrößerung 1,25  
Gesamtvergrößerung: 125-fach

<u>Anzahl der Oocysten:</u>	<u>Wertungsziffer:</u>
1	1
2 - 10	2
11 - 50	3
51 - 200	4
201 - 400	5
über 400	6
ver einzelt bis wenig Merozoiten (bei über 400 Oocysten)	7
wenig bis sehr viele Merozoiten (über 400 Oocysten)	8

409883/1438

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

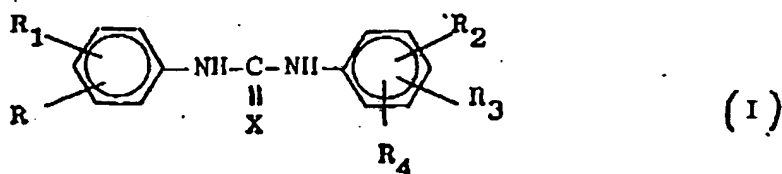
Tabelle

Verbindung gemäß Beispiel	Anwendungs- konzentration ppm/im Futter	Kotbefund d+5/6 Bewertungszahl	Ueberlebende gesamt	Durchschnittl. Gewichtszunahme in g	Caecum- befund Bewertungs- zahl	Oocysten Wertungs- ziffer
1	100	1/1	8/8	20,5	1	0
8	100	1/1	8/8	26,3	1	0
11	80	1/1	8/8	28,9	1	0
12	100	1/1	8/8	24,7	1	0
13	80	1/1	8/8	22,2	1	0
51	80	1/1	8/8	30,1	1	0
80	100	1/1	8/8	28,7	1	0
	80	1/1	8/8	27,9	1	0
	60	1/1	8/8	27,8	1	1
	40	1/1	8/8	25,3	1	1
	30	1/1	8/8	26,2	1	2
	20	1/2	8/8	21,5	1-2	2-3
Nicarbazin	150	3/4	5/8	5,3	3-4	5
	100	4/5	2/8	6,2	4-5	6
	80	4/5	0/8	-	4-5	6
	60	5	2/8	4,3	4-5	6
	40	5	1/8	-1,2	4-5	6
	30	5	0/8	-	4-5	6
	20	5	0/8	-	4-5	6
infizierte Kontrolle	-	5	2/8	-0,8	4-5	6
nicht infizierte Kontrolle	-	1	8/8	27,8	1	0

409883/1438

PATENTANSPRÜCHE:

1) Substituierte Diphenylharnstoffderivate der Formel



worin R Wasserstoff, Chlor, Brom, die Methyl-, Trifluormethyl-,  
Methoxy- oder Nitrogruppe,  
R<sub>1</sub> einen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthioest mit 1 bis 3

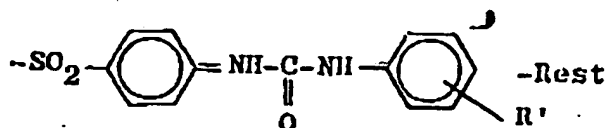
-2-

409883/1438

C-Atomen oder einen Alkoxyrest mit 2 bis 3 C-Atomen, welche Reste ihrerseits mit 2 bis 6 Fluoratomen substituiert sind und zusätzlich weitere Halogenatome, vorzugsweise Chlor und/oder Fluor enthalten können,

Cyclohexyl, einen Phenoxyrest, der ein- oder zweimal mit Chlor und/oder Trifluormethyl substituiert ist, einen Alkylsulfonylrest mit 1 bis 2 C-Atomen, der mit Halogen, insbesondere Chlor und/oder Fluor, substituiert sein kann, den Fluorsulfonylrest, einen Phenylsulfonylrest, der mit der Gruppe  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{HN}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$

oder  $-\text{N}-\text{CH}-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$  substituiert ist oder den



worin

$\text{R}'$  für einen Alkoxy- oder Alkylthioest mit 1 bis 2 C-Atomen oder den Vinyloxyrest steht, welche Reste mindestens einmal mit Halogen, insbesondere Chlor und/oder Fluor, substituiert sind,

$\text{R}_2$  Wasserstoff, Halogen oder einen Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-Rest mit 1 bis 2 C-Atomen oder den Vinylrest, welche Reste mit Halogen, vorzugsweise Fluor und/oder Chlor, substituiert sind,

$\text{R}_3$  Wasserstoff, Chlor, die Trifluormethyl- Methoxy- oder Nitrogruppe,

$\text{R}_4$  Wasserstoff, Chlor oder die Trifluormethylgruppe bedeuten

wobei mindestens einer der Reste  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  nicht Wasserstoff ist und worin

X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.

409883/1438